

## 70. Synthesen makrocyclischer Lactone durch Ringerweiterung

Vorläufige Mitteilung<sup>1)</sup>

von Kalina Kostova<sup>2)</sup> und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(10. XI. 82)

---

### Syntheses of Macrocyclic Lactones by Ring Enlargement Reaction

#### Summary

A general method is given for the synthesis of macrocyclic lactones by ring enlargement of 2-nitrocycloalkanones by four ring members. By this procedure 2-nitrocyclooctanone (**1**) is transformed to 8-oxo-dodecan-11-olid (**5**) in an overall yield of 63,5% and 2-nitrocyclododecanone to 12-oxo-hexadecan-15-olid with 60% yield.

---

In Fortführung unserer Arbeiten über die Synthese makrocyclischer Lactone durch Ringerweiterung aus 2-Nitrocycloalkanonen [1] berichten wir im folgenden über weitere Anwendungen.

Bei der Umsetzung von 2-Nitrocyclooctanon (**1**) [2] [3] mit Acrylaldehyd in Tetrahydrofuran (THF) bei Gegenwart katalytischer Mengen Triphenylphosphin, bildete sich in 90proz. Ausbeute 2-Nitro-2-(3'-oxopropyl)-cyclooctanon (**2**, C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>, M = 227)<sup>3)</sup> (vgl. *Schema*), farblose Nadeln (Hexan/Äther), Smp. 38,1–38,6°; IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2730 (CHO), 1725 + 1720 (CO) und 1545 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR.: 9,75 (s, CHO); zwei m mit je ca. 8 H zwischen 2,90–2,03 und 2,03–1,0 ppm; der massenmässig höchste Pik im Elektronenstossmassenspektrum (EI./MS.) liegt bei m/z 181 [M – 46]<sup>+</sup>.

Die Umsetzung von **2** mit CH<sub>3</sub>Ti[OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> in THF (20°, 2 Std.) ergab nach Aufarbeitung mit 2N wässrigem HCl/Toluol ein Gemisch, bestehend aus dem öligen 2-Nitro-2-(3'-hydroxybutyl)-cyclooctanon (**3**, 60proz. Ausbeute), Spuren von 8-Nitro-dodecan-11-olid (**4**) und 8-Oxo-dodecan-11-olid (**5**, 16proz. Ausbeute)<sup>4)</sup>. Verbindung **3** (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, M = 243) zeigt folgende spektroskopische Daten: IR.

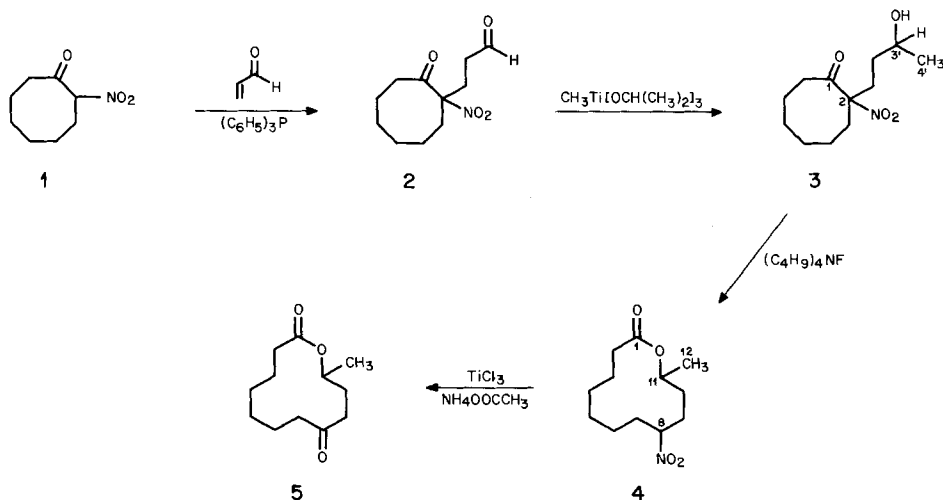
<sup>1)</sup> Eine ausführliche Mitteilung ist in Vorbereitung.

<sup>2)</sup> Teil der geplanten Dissertation von K. K.

<sup>3)</sup> Für alle Verbindungen liegen korrekte Verbrennungsanalysen vor. <sup>1</sup>H-NMR. in CDCl<sub>3</sub> bei 90 MHz. <sup>13</sup>C-NMR. in CDCl<sub>3</sub> bei 25,2 MHz.

<sup>4)</sup> Bei der Methylierung von **2** variiert die Ausbeute an **5** je nach Versuchsbedingungen zwischen ca. 10 und 16%; gleichzeitig wurde für **4** eine solche von 4 bis 0% gefunden.

## Schema



(Film): 3400 (OH), 1722 (CO) und  $1545\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ );  $^1\text{H-NMR.}$ : 3,95–3,55 (sextett-artiges *m*, H–C(3')), 2,90–2,06 (*m*,  $\approx 6\text{ H}$ ), 2,00 (*s*, OH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar) und 1,96–1,0 (*m*), darin bei 1,20 ppm (*d*,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR.}$ : u. a. 205,5 (*s*, C(1)); 98,8 (*s*, C(2)); 67,2 (*d*, C(3')) und 22,6 ppm (*qa*, C(4')). – EI/MS.:  $m/z$  213 [ $M - 30$ ] $^+$ . Bezüglich der Eigenschaften von 5 s. unten.

Wurde der Alkohol 3 in THF 1,5 Std. unter Rückfluss in Gegenwart von 1,2 Mol-Äquiv.  $\text{Bu}_4\text{NF}$  erhitzt, resultierte nach Chromatographie (Kieselsäure, Mallinckrodt, 100 mesh, Hexan/Benzol 1:1) Verbindung 4 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ,  $M = 243$ ) als hellgelbes Öl in 90proz. Ausbeute mit den folgenden Daten: IR. (Film): 1730 und 1249 (Lacton),  $1546\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ );  $^1\text{H-NMR.}$ : 5,36–4,33 (*m*, 2 H); 2,7–1,1 (*m*), darin bei 1,23 ppm (*d*,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR.}$ : u. a. 172,9 + 172,3 (2 *s*, C(1)); 84,5 + 84,1 (2 *d*, C(8)); 70,2 + 67,6 (2 *d*, C(11)) und 19,5 + 18,4 ppm (2 *qa*, C(12)). Bei dem Präparat handelt es sich um ein Diastereomerenmischung, was sowohl aus dem  $^{13}\text{C-NMR.}$ -Spektrum in  $\text{C}_6\text{D}_6$  (zwischen  $+10^\circ$  und  $+70^\circ$  tritt keine Änderung in den Verhältnissen der Doppelsignale auf) als auch aus dem Gas-Chromatogramm (Kapillarsäule SE 54, 20 m,  $\text{H}_2$  auf Carlo-Erba 4160, Verhältnis 63:37) folgt. Die Möglichkeit eines Konformerengemisches [4] kann somit ausgeschlossen werden.

Die Behandlung von 4 mit  $\text{TiCl}_3$  in  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ -Lösung [5] lieferte 8-Oxo-dodecan-11-olid (5,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ,  $M = 212$ ) in 88proz. Ausbeute (nach Umkristallisation aus Petroläther: farblose Plättchen, Smp.  $35,2\text{--}35,8^\circ$ ). Bei 5 handelt es sich um eine einheitliche Substanz mit den folgenden spektralen Daten: IR. (KBr): 1725 + 1720 Schulter (CO) und  $1251\text{ cm}^{-1}$  (Ester) $^5$ ;  $^1\text{H-NMR.}$ : 5,03–4,66 (*m*, H–C(11)); 2,66–1,0 (*m*), darin bei 1,20 ppm (*d*,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ );  $^{13}\text{C-NMR.}$ : u. a. 209,5 (*s*, C(8)); 173,2 (*s*, C(1)); 71,3 (*d*, C(11)) und 20,4 ppm (*qa*, C(12)). Nach

<sup>5</sup>) In  $\text{CHCl}_3$  gibt 5 die folgenden Absorptionen: 1720, 1711, 1255 (br.)  $\text{cm}^{-1}$ .

Entfernung der Nitrogruppe wird im EI./MS. der  $M^+$ -Pik registriert:  $m/z$  212. Bezogen auf **1** betrug die Gesamtausbeute an **5** 63,5%.

In Analogie zu der im *Schema* dargestellten Umwandlung **1** → **5** liess sich auch 2-Nitrocyclododecanon *via* 2-Nitro-2-(3'-oxopropyl)-cyclododecanon (91proz. Ausbeute) in das 2-Nitro-2-(3'-hydroxybutyl)-cyclododecanon (bei  $-10^\circ$ , 61proz. Ausbeute) überführen. Bei der nachfolgenden Umlagerung mit  $\text{Bu}_4\text{NF}$  bei  $30^\circ$  resultierte in einer Ausbeute von 90% 12-Nitro-hexadecan-15-olid. Unter modifizierten Bedingungen hingegen ( $20^\circ$  anstatt  $-10^\circ$ ) wurde bei der Umsetzung von 2-Nitro-2-(3'-oxopropyl)-cyclododecanon mit  $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$  12-Oxo-hexadecan-15-olid (60proz. Ausbeute) gebildet.

Durch die angeführte Lactonisierungsmethode ist es möglich, makrocyclische Lactone in guten Ausbeuten aus niederen Carbocyclen zu synthetisieren<sup>6</sup>).

Unser Dank gilt Dr. *Yoshihiko Nakashita* für wertvolle Anregungen und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die gewährte Unterstützung.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 249 (1982).
- [2] *N. J. Leonard & F. H. Owens*, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6039 (1958).
- [3] *Chr. Bischoff & E. Schröder*, *J. Prakt. Chem.* **314**, 891 (1972); *R. H. Fischer & H. M. Weitz*, *Synthesis* **1980**, 261.
- [4] *Y. Nakashita & M. Hesse*, *Angew. Chem.* **93**, 1077 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 1021 (1981); *idem*, Publikation in Vorbereitung.
- [5] *J. E. McMurry & J. Melton*, *J. Org. Chem.* **38**, 4367 (1973).
- [6] *R. C. Cookson & P. S. Ray*, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 3521.

<sup>6</sup>) Nach Erscheinen von [1] haben kürzlich *Cookson & Ray* [6] zeigen können, dass auch die Umwandlung von 2-Nitrocycloalkanonen *via* 2-Nitro-2-(3'-hydroxypropyl)-cycloalkanonen zu den entsprechenden Nitrolactonen nach dem in [1] angegebenen Prinzip abläuft. Leider fehlen in [6] alle spektralen Daten, die für die eindeutige Identifizierung der Produkte notwendig sind.